

FEDERAL REPUBLIC  
OF GERMANY

Laid-Open Patent Application  
DE 196 32 779 A1

Int. Cl.<sup>(2)</sup>  
G 01 N 35/00  
G 01 N 21/36  
G 01 N 21/09

GERMAN PATENT  
OFFICE

(21) Serial Number: 196 32 779.2  
(22) Date of application: 15 August 1996  
(43) Date laid open: 19 February 1996

(71) Applicant:

Hoechst AG, 65929 Frankfurt, Germany

(72) Inventors:

Dr. Norbert Windhab,  
65795 Hattersheim, Germany  
Dr. Christian Miculka  
65929 Frankfurt, Germany  
Dr. Hans-Ulrich Hoppe,  
65929 Frankfurt, Germany

- (54) Process and equipment for study of chemical reactions in miniaturized reactors operated in parallel
- (67) The subject of the invention is a process for study of chemical reactions, in which the reactions are run in parallel in reactors, characterized in that the reactions are carried out in miniaturized reactors and the reaction mixture or the reaction products are analyzed during the reaction period. A further subject of the invention is equipment with reactors having input and output lines, characterized in that the reactors are miniaturized, with volumes in the range of 0.001 cm<sup>3</sup> to 1 cm<sup>3</sup>.

The major advantages are that many reactions can be carried out under practically identical conditions with relatively small amounts of substance and samples, economically and reproducibly, and that the reactions can be examined simultaneously by spectroscopy. Thus it offers the possibility of using the potential for industrial catalyst screening that have been discussed with respect to combinatorial chemistry. Reaction optimization can be carried out in parallel by choosing identical samples and various other reaction conditions.

## Description

The invention concerns a process for study of chemical reactions, in which the reactions are carried out in parallel in reactors. The invention further concerns equipment particularly for carrying out this process, which equipment comprises multiple reactors operated in parallel, with input and output lines.

Processes and equipment of the type indicated are known. They are used in, among other things, search for catalysts for heterogeneous or homogeneous catalysis of industrial chemical processes. Very recently, though, new techniques have made it possible to produce larger numbers of substances which could be potential catalysts for many chemical processes (P. G. Schultz et al., Science 1995, 1738). It is hardly possible any longer to investigate this multitude of potential catalysts with the usual serial screening procedures, as these screening procedures are limited in their throughput and analytical resolution. Often completely inadequate integral effects such as heating the catalyst, etc., are used, without direct analysis of the product mixture or effectiveness analyses. Furthermore, optimization of the conditions for catalyst activation and process control place special requirements on quantitative analytical procedures and on the reproducibility of the reaction conditions.

Thus the invention is based on the objective of developing an economical process, or economical equipment, by which one can investigate many chemical reactions in a short time, and can get reproducible qualitative and quantitative data on the compositions of the various reaction mixtures and reaction products.

This objective has been attained by a process of the type stated initially, characterized by the fact that the reactions are carried out in miniaturized reactors and that the reaction mixture or the reaction products are analyzed during the reaction time.

The objective has also been attained by equipment of the type stated, characterized by the fact that the reactors are miniaturized, with volumes in the range of  $0.001 \text{ cm}^3$  to  $1 \text{ cm}^3$ .

Therefore the subject of the invention is a process for studying chemical reactions, characterized by the fact that the reactions are carried out in miniaturized reactors and the reaction mixture or the reaction products are analyzed during the reaction time.

Another subject of the invention is equipment particularly for carrying out this process, such that the equipment comprises multiple reactors operated in parallel, with input and output lines, characterized by the fact that the reactors are miniaturized, with volumes in the range of  $0.001 \text{ cm}^3$  to  $1 \text{ cm}^3$ .

Particular embodiments or forms of the invention appear in the individual subclaims. One or more of the individual characteristics mentioned in the claims can present the solution according to the invention and the characteristics may be combined as desired within the claim categories.

One particular embodiment of the process according to the invention is characterized by the fact that the reactants are fed continuously to the reactors and the reaction products are removed continuously from the reactors. However, batch processing is also possible.

Another particular embodiment is characterized in that at least some of the reactants used are isotopically labeled, preferably with deuterium ( $^2\text{H}$ ) or heavy oxygen ( $^{18}\text{O}$ ) or heavy carbon ( $^{13}\text{C}$ ) or mixtures of them. They cause characteristic spectral shifts in rotational/vibrational spectra. That, along with reaction path marking by variations of the final product mixtures, can yield interesting new reactions or reaction products, and systematically contrasts smaller amounts of byproducts.

Different reactant mixtures can also be fed to individual reactors or to reactors combined in groups, so that potential synergism can be recognized or discovered using methods of combinatorial chemistry. The reactant, reaction, or product mixtures can be analyzed for the types and amounts of the substances contained by spectrometric analysis, preferably by infrared (IR) spectrometry, and especially preferably by Fourier IR spectrometry, at any times during the course of the reaction. Other spectrometric methods such as laser or UV spectrometry are also suitable for the investigation. The process can be run at different temperatures and pressures, at temperatures in the range of  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  to  $600\text{ }^\circ\text{C}$ , preferably from room temperature to  $500\text{ }^\circ\text{C}$ , or at various pressures, at absolute pressures of  $10^{-3}$  to  $10^3$  bar, preferably from  $10^{-2}$  to 200 bar. The data obtained can be transferred for comprehensive parametric and data analysis.

The invention is further characterized by the fact that the reactions can be carried out in the presence of a catalyst, and that it is possible to screen the catalytic activity (i. e., determine the product) and selectivity (distribution of the main products) of catalyst amounts less than 10 mg, preferably less than 1 mg in one reactor.

In one special embodiment of the equipment according to the invention, multiple separate miniaturized reactors can be arranged in a block. The volumes of these reactors can be in the range of  $0.001\text{ cm}^3$  to  $1\text{ cm}^3$ , preferably  $0.01\text{ cm}^3$  to  $0.5\text{ cm}^3$ , and especially preferably from  $0.05\text{ cm}^3$  to  $0.2\text{ cm}^3$ . In another preferred embodiment of the equipment according to the invention the reactors are arranged in a square or rectangular pattern in a metal block, which can be rectangular or cubical. The metal block can have heating or cooling elements and can have a temperature-control sensor near each reactor. That allows controlled and reproducible temperature management. For example, a definite temperature gradient can be established across the metal block. The reactors are advantageously arranged in a plane parallel to one surface of the rectangle. The input and output lines for the individual reactors are advantageously at least partially perpendicular to that plane. They can be designed as holes through the metal block. The reactors can be designed as holes. The number of reactors in a block can be greater than 20, preferably greater than 40, especially preferably greater than 100, and very especially preferably

greater than 200. With these reactors, small quantities of potential catalysts (also called samples in the following) can be brought simultaneously into contact or reaction with reactants or reactant mixtures in liquid or gaseous form. The system according to the invention can be automated. In particular, loading the catalysts into the reactors can be done automatically, preferably by a laboratory robot or a pipettor.

In another special embodiment, the miniaturized reactors are made as 4 mm holes in the metal block, arranged so that various reactant and inert gases can be passed through them from 2.5 mm capillary holes. Then the gases go to a spacer, preferably a distance plate<sup>1</sup>, which is placed on the metal block and into which the holes in the metal block continue. The arrangement of metal block and spacer has an open cuvette hole in which the gases can be analyzed spectrometrically. For that purpose, the hole is closed at both ends with a transparent window. If one wishes to use infrared spectrometry for analysis, it is preferable to use windows of 1-1-1 silicon, NaCl, KBr, Ge, ZnSe or KSR5. For the analysis, one uses a collimated analytical beam. This is an infrared beam for IR spectrometry. It is preferably coupled out of an interferometer without mirrors, and is directed through a space flushed with dry gas, through the cuvette hole, and onto a detector behind it. The cuvette hole can, for example, be 5 mm thick. By selecting a spacer of suitable thickness, the length of the cuvette hole can be chosen from a few cm (1-10) and several tens of cm (10-50), depending on the nature and conditions of the reaction. To record the spectra, the analysis beam can be directed in succession through all the cuvette holes by a directing system. However, it is also possible to use multiple beams or multiple analyzers so that it is possible to record spectra from multiple reactors simultaneously. It is also possible to equip the block holding the reactors with transport units, such as stepping motors, so that the block can be moved so that all the cuvette holes are brought successively to the spectrometer beam path. The usual corrosion-resistant metallic materials used by those skilled in the art are preferred as materials for the block and spacer, especially aluminum or steel, preferably stainless and/or acid and/or high-temperature resistant.

Another embodiment of the equipment according to the invention, particularly suitable for homogeneous catalysis, is characterized by the fact that in at least one reactor having a volume preferably less than 200 µl the spectrometric contact with the reaction mixture is provided by an ATR (Attenuated Total Reflection) crystal (preferably a pointed cone, preferably of ZnSe or KSR5 or diamond). This allows various solvents and reaction conditions and pressures up to 200 bar. In this case, the analytical beam is focused onto the ATR crystal.

The advantages of the process and equipment according to the invention are essentially that many reactions can be carried out rapidly, economically, and reproducibly under

<sup>1</sup> German: *Distanzplatte* = distance plate. Overly literal, but the description is not clear enough to allow much alternative; possibly a 'stand-off' plate.

practically identical conditions and with relatively small quantities of materials and samples, and that they can be examined simultaneously by spectrometry. Thus they offer the possibility of applying the potentials discussed in relation with combinatorial chemistry (K. Burgess et al., Ang. Chem. 1996, 108, 2, 192, made part of the application by reference) to industrial catalyst screening. By selection of identical samples and varying other reaction conditions such as temperature, pressure, and reactant composition one can carry out parallel reaction optimization.

To analyze the data obtained, it is advantageous to establish a data matrix such that all the selectable and documentable reaction conditions (reactant partial pressures, reactant compositions, temperature, flow or flow rate, total pressure, sample composition, sampling grid parameters and all the spectral reference points) are presented as columns of the matrix according to the reaction conditions, i. e., by reactor. This matrix can be subjected to factor analysis (E. R. Malinowski et al., Factor Analysis in Chemistry, Wiley, New York, 1980, made part of the application by reference) by calculating the covariance matrix, the eigenvalues, the abstract eigenvectors, the loadings and the coefficients of multidimensional regression, preferably producing files. One can also select (pre)normalization of the data by the mean "0" and standard deviations "1", so that baseline or absolute quantity effects can be avoided. That allows prediction of various quantities and sets of calibration data (such as quantitative CO<sub>2</sub> proportions at various temperatures), determination of the dependence of parameters in spectral regions for optimizing the analysis, generation of various distance matrices from the initial data (e. g., similarity of catalysts with respect to the selected quantities and properties) and direct feedback of catalyst composition to a synthetic laboratory robot which mixes a set of new catalysts, and synthesizes them "independently" by sintering or calcining on a robotic line.

One embodiment of the process according to the invention and one form of the equipment according to the invention is explained in more detail by means of Figures 1 and 2, without the intent to limit the invention in any way.

Figure 1 shows a schematic representation of the equipment according to the invention in the beam path of a spectrometric analyzer.

Figure 2 shows an individual reactor 2 from the equipment according to the invention, 1, in a section seen from the side.

An equipment 1 for study of chemical reactions comprises essentially a block-like arrangement 3 of miniaturized reactors 2 in a rectangular metal block 4 which has a front side 6 and a back side 7. The reactors 2 are inserted as holes into the front side 6 of the rectangular metal block 4 and are arranged in a rectangular pattern. They are connected with holes 5 for feeding in the reactants. Catalysts 8 are placed in the reactors 2. A distance plate 9 is placed on the front side 6 as a spacer. The reactors 2 continue as holes

into the distance plate. From those, other holes 10, which carry off the reaction products, lead to a cuvette hole 11. A distance plate 12 acting as another spacer is placed on the back side. The cuvette hole continues through the metal block 4 and through the distance plate 12. It is closed at the free surface of the distance plate with transparent windows 13 and serves simultaneously to lead off the reaction products and to provide a space for spectrometric analysis of them with an IR beam 14. The reaction products from the reactor 2 are led through the holes 10, 11 as shown by the arrows. From the end of the cuvette hole 11 they are led through holes 15 to the distance plate 12. Heating elements 17 and thermocouples 18 are placed in the metal block 4 near the reactors 2. The block-like arrangement 3 can be moved in both the spatial directions perpendicular to the IR beam by stepping motors 16. Thus any cuvette hole assigned to one of the reactors 2 can be moved into the IR beam. The IR beam is analyzed by recording the interferogram with an interferometer 20 and a detector 19, which are placed near the transparent window 13.

## Claims

1. Process for study of chemical reactions, in which the reactions are carried out in parallel in reactors, characterized in that the reactions are carried out in miniaturized reactors and the reaction mixture or the reaction products are analyzed during the reaction time.
2. Process according to Claim 1, characterized in that reactants are fed continuously to the reactors and the products are removed continuously from the reactors.
3. Process according to Claim 1 or Claim 2, characterized in that the reactions are carried out at different temperatures, preferably at temperatures in the range of room temperature up to and including 600 °C or at different pressures, preferably at absolute pressures of  $10^{-3}$  to  $10^3$  bar, especially preferably from  $10^{-2}$  to 200 bar.
4. Process according to one or more of Claims 1 to 3, characterized in that the reactions are carried out in the presence of a catalyst.
5. Process according to Claim 4, characterized in that less than 10 mg and preferably less than 1 mg of catalyst is used per reactor.
6. Process according to one or more of Claims 1 to 5, characterized in that the reaction mixture or the reaction products are analyzed spectrometrically for the nature and amount of the components, preferably by IR spectrometry.
7. Process according to one or more of Claims 1 to 6, characterized in that the reactions are carried out in more than 20, preferably more than 40, and especially preferably in more than 100 reactors.
8. Process according to one or more of Claims 1 to 6, characterized in that reactions of homogeneous or heterogeneous catalysts are investigated with liquid or gaseous reactants or products.
9. Process according to Claim 6, characterized in that the spectrometric analyses are done simultaneously for all reactors by using a corresponding number of analyzers, or that the spectrometric analyses are done in succession at the reactors by directing an analytical beam successively, by means of a directing system, onto the individual reactors, or by bringing the reactors successively into the analytical beam by means of a moving arrangement.
10. Process according to one or more of Claims 1 to 9, characterized in that one uses reactants, at least some of which are labeled with isotopes, preferably with deuterium or heavy oxygen or heavy carbon.
11. Process according to one or more of Claims 1 to 10, characterized in that different reactant mixtures are fed to individual reactors or groups of reactors.

12. Equipment, particularly for conduct of the process according to Claim 1, with the equipment having multiple reactors connected in parallel, provided with input and output lines, characterized in that the reactors are miniaturized and have volumes in the range of  $0.001 \text{ cm}^3$  to  $1 \text{ cm}^3$ .
13. Equipment according to Claim 12, characterized in that the reactors are arranged in the form of blocks, preferably square or rectangular.
14. Equipment according to Claim 12 or Claim 13, characterized in that the input or output lines or the reactors are at least partially transparent to the analytical beam, preferably for infrared, laser, or UV light.
15. Equipment according to one or more of Claims 12 to 14, characterized in that the reactors are arranged in a rectangular metal block provided with heating elements and/or temperature sensors.
16. Equipment according to one or more of Claims 12 to 15, characterized in that the equipment is provided with means for movement, preferably with stepping motors.
17. Equipment according to one or more of Claims 12 to 16, characterized in that the equipment has more than 20, preferably more than 40, especially preferably more than 100, and very especially preferably more than 200 reactors.
18. Equipment according to one or more of Claims 12 to 17, characterized in that at least one reactor is provided with an ATR crystal which allows spectrometric contact with the reaction mixture.
19. Equipment according to Claim 15, characterized in that the reactors are arranged in a plane parallel to one surface of the metal block; that at least segments of the input or output lines are perpendicular to that plane; that a spacer having holes through which the reactors or the output lines can be extended is placed on the surface; that the metal block and the spacer have cuvette holes; and that the spacer has windows transparent to the analytical beam which close off the cuvette holes from the environment.
20. Equipment according to one or more of the Claims 12 to 19, characterized in that the reactors contain catalysts, preferably with weights less than 10 mg per reactor, and especially preferably with weights less than 1 mg per reactor.

-----  
accompanying by 2 pages of drawings  
-----



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**  
(10) **DE 196 32 779 A1**

(51) Int. Cl. 5:  
**G 01 N 35/00**  
G 01 N 21/35  
G 01 N 21/03

DE 196 32 779 A1

(21) Aktenzeichen: 196 32 779.2  
(22) Anmeldetag: 15. 8. 96  
(43) Offenlegungstag: 19. 2. 98

(71) Anmelder:  
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:  
Windhab, Norbert, Dr., 65795 Hattersheim, DE;  
Miculka, Christian, Dr., 65929 Frankfurt, DE; Hoppe,  
Hans-Ulrich, Dr., 65929 Frankfurt, DE

(54) Verfahren und Vorrichtung zum Untersuchen von chemischen Reaktionen in parallel geschalteten, miniaturisierten Reaktoren

(55) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Untersuchung von chemischen Reaktionen, bei dem man die Reaktionen parallel in Reaktoren durchführt, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionen in miniaturisierten Reaktoren durchführt und das Reaktionsgemisch oder die Reaktionsprodukte während der Reaktionszeit analysiert. Gegenstand der Erfindung ist außerdem eine Vorrichtung mit Reaktoren, die mit Zu- und Ableitungen versehen sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren miniaturisiert sind, bei einem Volumen aus dem Bereich von 0,001 cm<sup>3</sup> bis 1 cm<sup>3</sup>. Die Vorteile liegen im wesentlichen darin, daß eine Vielzahl von Reaktionen unter praktisch identischen Bedingungen und mit vergleichsweise geringen Substanz- und Probenmengen schnell, kostengünstig und reproduzierbar durchgeführt und dabei gleichzeitig spektroskopisch untersucht werden kann. Sie bietet damit die Möglichkeit, die im Zusammenhang mit der kombinatorischen Chemie diskutierten Möglichkeiten für ein industrielles Katalysatorscreening einzusetzen. Durch die Wahl identischer Proben und unterschiedlicher sonstiger Reaktionsbedingungen kann eine parallele Reaktionsoptimierung durchgeführt werden.

DE 196 32 779 A1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Untersuchung von chemischen Reaktionen, bei dem man die Reaktionen parallel in Reaktoren durchführt. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung, insbesondere zur Durchführung dieses Verfahrens, wobei die Vorrichtung mehrere, parallel geschaltete Reaktoren aufweist, die mit Zu- und Ableitungen versehen sind.

Verfahren und Vorrichtungen der genannten Art sind bekannt und werden unter anderem bei der Suche nach Katalysatoren zur heterogenen oder homogenen Katalyse technischer, chemischer Prozesse eingesetzt. In jüngerster Zeit ermöglichen es jedoch neue Techniken, Substanzen in hoher Zahl herzustellen, die potentielle Katalysatoren für eine Vielzahl von chemischen Prozessen sein könnten (P. G. Schultz et al., Science 1995, 1738). Die Untersuchung dieser Vielzahl von potentiellen Katalysatoren ist mit den herkömmlichen seriellen Screening-Verfahren kaum mehr möglich, da diese Screening-Verfahren bezüglich Durchsatz und analytischer Auflösung sowie in der Reproduzierbarkeit limitiert sind. Oft werden für reines Aktivitätsscreening völlig unzureichend integrale Effekte wie Erwärmung des Katalysators etc. ohne direkte Produktgemisch- bzw. Effektivitätsanalyse herangezogen. Außerdem stellen die Optimierung der Bedingungen zur Katalysatoraktivierung und Prozeßführung besondere Anforderungen an quantitative, analytische Verfahren und an die Reproduzierbarkeit der Reaktionsbedingungen.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein kostengünstiges Verfahren oder eine kostengünstige Vorrichtung zu entwickeln, womit man eine Vielzahl von chemischen Reaktionen in kurzer Zeit untersuchen kann und dabei reproduzierbare, qualitative und quantitative Daten bezüglich der Zusammensetzung der unterschiedlichen Reaktionsgemische und Reaktionsprodukte gewinnen kann.

Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Verfahren der eingangs genannten Art, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Reaktionen in miniaturisierten Reaktoren durchführt und das Reaktionsgemisch oder die Reaktionsprodukte während der Reaktionszeit analysiert.

Die Aufgabe wird außerdem durch eine Vorrichtung der genannten Art gelöst, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Reaktoren miniaturisiert sind, bei einem Volumen aus dem Bereich von  $0,001 \text{ cm}^3$  bis  $1 \text{ cm}^3$ .

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Untersuchung von chemischen Reaktionen, bei dem man die Reaktionen parallel in Reaktoren durchführt, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionen in miniaturisierten Reaktoren durchführt und das Reaktionsgemisch oder die Reaktionsprodukte während der Reaktionszeit analysiert.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem eine Vorrichtung, insbesondere zur Durchführung dieses Verfahrens, wobei die Vorrichtung mehrere, parallel geschaltete Reaktoren aufweist, die mit Zu- und Ableitungen versehen sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren miniaturisiert sind, bei einem Volumen aus dem Bereich von  $0,001 \text{ cm}^3$  bis  $1 \text{ cm}^3$ .

Besondere Ausführungsformen bzw. Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den jeweiligen Unteransprüchen. Es können auch einzelne oder mehrere der in den Ansprüchen genannten Einzelmerkmale jeweils für sich erfindungsgemäße Lösungen darstellen, und es sind auch die Merkmale innerhalb der Anspruchskategorien beliebig kombinierbar.

Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionsprodukte laufend den Reaktoren zuführt und die Reaktionsprodukte laufend aus den Reaktoren abführt. Die Batch-Fahrweise ist aber ebenfalls möglich.

Eine weitere besondere Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß man Edukte verwendet, die mindestens teilweise mit Isotopen markiert sind, bevorzugt mit Deuterium ( $^2\text{H}$ ) oder schweren Sauerstoff ( $^{18}\text{O}$ ) oder schweren Kohlenstoff ( $^{13}\text{C}$ ) oder Mischungen davon. Diese erzeugen charakteristische Spektralverschiebungen in Rotations-Schwingungsspektren, was neben der Reaktionswegemarkierung durch Eduktgemischvarianten zu neuen, interessanten Reaktionen bzw. Reaktionsprodukten führen kann und kleinere Nebenproduktanteile systematisch kontrastiert.

Es können auch einzelnen oder zu Gruppen zusammengefaßten Reaktoren unterschiedliche Eduktgemische zugeführt werden, um so mit den Methoden der kombinatorischen Chemie eventuell vorhandene Synergien zu erkennen oder zu entdecken. Die Edukt-, Reaktions- bzw. Produktgemische können mittels spektroskopischer Analyse, bevorzugt mittels Infrarotspektroskopie (IR), besonders bevorzugt mittels Fourier IR-Spektroskopie zu beliebigen Zeitpunkten des Reaktionsverlaufs nach Art und Menge der enthaltenen Substanzen analysiert werden. Andere spektroskopische Methoden wie Laser- oder UV-Spektroskopie sind zur Untersuchung ebenfalls geeignet. Das Verfahren kann bei unterschiedlichen Temperaturen und Drücken durchgeführt werden, bei Temperaturen aus dem Bereich von  $-50^\circ\text{C}$  bis einschließlich  $600^\circ\text{C}$ , bevorzugt von Raumtemperatur bis  $500^\circ\text{C}$ , oder bei unterschiedlichen Drücken, bei Absolutdrücken von  $10^{-3}$  bis  $10^3$  bar, bevorzugt von  $10^{-2}$  bis 200 bar. Die gewonnenen Daten können dann einer umfassenden Parameter- und Datenanalyse zugeführt werden.

Die Erfindung ist weiter dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionen in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt werden können und daß das Screening der katalytischen Aktivität (d. h. Produktnachweis) und Selektivität (Hauptproduktverteilung) von Katalysatormengen kleiner als 10 mg, bevorzugt kleiner als 1 mg, in einem Reaktor möglich ist.

In einer besonderen Ausgestaltungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung können in einem Block mehrere, voneinander getrennte, miniaturisierte Reaktoren angeordnet sein. Das Volumen dieser Reaktoren kann im Bereich von  $0,001 \text{ cm}^3$  bis  $1 \text{ cm}^3$ , bevorzugt von  $0,01 \text{ cm}^3$  bis  $0,5 \text{ cm}^3$ , besonders bevorzugt von  $0,05 \text{ cm}^3$  bis  $0,2 \text{ cm}^3$  sein. In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind die Reaktoren als quadratisches oder rechteckiges Muster in einem Metallblock angeordnet, der quader- oder würffelförmig sein kann. Der Metallblock kann mit Heizblock- oder Kühelementen versehen sein und kann in der Nähe eines jeden Reaktors mit einem Temperaturfühler ausgestattet sein. Dies ermöglicht eine kontrollierte und reproduzierbare Temperaturlösung. Beispielsweise kann dadurch ein definierter Temperaturgradient über den Metallblock eingestellt werden. Die Reaktoren sind vorteilhafterweise in einer Ebene, die parallel zu einer Oberfläche des Quaders liegt, angeordnet. Die Zu- und Ableitungen der einzelnen Reaktoren liegen vorteilhafterweise zum mindesten teilweise senkrecht zu dieser Ebene. Sie können in dem Metallblock als durchgehende Bohrungen ausgeführt sein. Die Reaktoren können als Bohrungen ausgeführt sein. Die Zahl der

Reaktoren in einem Block kann größer sein als 20, bevorzugt größer als 40, besonders bevorzugt größer als 100, ganz besonders bevorzugt größer als 200. Mit diesen Reaktoren können unter definierten Reaktionsbedingungen kleine Menge potentieller Katalysatoren (im folgenden auch Proben genannt) gleichzeitig mit Edukt bzw. Eduktgemischen in flüssiger und/oder in gasförmiger Form diskontinuierlich oder kontinuierlich in Kontakt und zur Reaktion gebracht werden. Eine Automatisierung der erfundungsgemäßen Vorrichtung ist möglich, insbesondere kann das Beschicken der Reaktoren mit Katalysatoren automatisch, bevorzugt durch einen Laborroboter oder einen Pipettierer erfolgen.

In einer weiteren besonderen Ausgestaltungsform sind die miniaturisierten Reaktoren in dem Metallblock als 4 mm-Bohrungen ausgeführt und so angeordnet, daß sie durch 2,5-mm-Kapillarbohrungen mit unterschiedlichen Edukt- und Inertgasen bestromt werden können. Die Gase gelangen anschließend in einem Abstandshalter, vorzugsweise eine Distanzplatte, die auf den Metallblock aufgesetzt ist und in der sich die Bohrungen des Metallblocks fortsetzen. Die Anordnung aus Metallblock und Abstandhalter ist mit einer gängigen Küvettenbohrung versehen, in der die Gase spektroskopisch analysiert werden können. Dazu ist die Bohrung an beiden Enden mit einem transparenten Fenster verschlossen. Will man mit Infrarotspektroskopie analysieren, verwendet man bevorzugt Fenster aus 1-1-Silicium, NaCl, KBr, Ge, ZnSe oder KSR5. Zur Analyse wird ein kollimierter Analysesstrahl, bei IR-Spektroskopie ein Infrarotstrahl, bevorzugt spiegelfrei aus einem Interferometer ausgekoppelt und durch Trockengas-gespülten Raum durch die Küvettenbohrung auf einen dahinter liegenden Detektor gelenkt. Die Küvettenbohrung kann beispielsweise 5 mm dick sein. Durch die Wahl eines geeigneten dicken Abstandhalters kann die Länge der Küvettenbohrung zwischen wenigen cm (1–10) und mehreren 10 cm (10–50) gewählt werden, je nach Reaktionsbedingungen und Reaktionstyp. Zur Aufnahme der Spektren kann der Analysesstrahl mittels einer Ablenkvorrichtung nacheinander durch alle Küvettenbohrungen gelenkt werden. Es können aber auch mehrere Strahlen bzw. mehrere Analysatoren verwendet werden, so daß eine gleichzeitige Aufnahme von Spektren mit mehreren Reaktoren möglich ist. Es kann aber ebenso der Block mit den Reaktoren mittels Bewegungseinrichtungen, beispielsweise Schrittmotoren, so bewegt werden, daß alle Küvettenbohrungen nacheinander in den Strahlengang des Spektrometers gebracht werden. Als Werkstoffe für Block und Abstandhalter eignen sich vorzugsweise die gängigen, dem Fachmann geläufigen korrosionsbeständigen metallischen Werkstoffe, besonders Aluminium oder Stahl, vorzugsweise rost- und/oder säure- und/oder hochtemperaturbeständig.

Eine weitere Ausgestaltung der erfundungsgemäßen Vorrichtung, die sich besonders für die homogene Katalyse eignet, ist dadurch gekennzeichnet, daß bei mindestens einem Reaktor mit einem Volumen, das bevorzugt kleiner als 200 µl ist, ein ATR-Kristall (Attenuated Total Reflection Spectroscopy, bevorzugt konisch spitz, bevorzugt aus ZnSe oder aus KSR5 oder aus Diamant) den spektroskopischen Kontakt zum Reaktionsgemisch bei unterschiedlichen Lösungsmitteln und Reaktionsbedingungen und Drücken bis 200 bar ermöglicht. In diesem Fall wird der Analysesstrahl auf den ATR-Kristall fokussiert.

Die Vorteile des erfundungsgemäßen Verfahrens und der erfundungsgemäßen Vorrichtung liegen im wesentli-

chen darin, daß eine Vielzahl von Reaktionen unter praktisch identischen Bedingungen und mit vergleichsweise geringen Substanz- und Probenmengen schnell, kostengünstig und reproduzierbar durchgeführt und damit gleichzeitig spektroskopisch untersucht werden kann. Sie bietet damit die Möglichkeit, die im Zusammenhang mit der kombinatorischen Chemie diskutierten Möglichkeiten (K. Burgess et al., Ang. Chem. 1996, 108, 2, 192, durch Bezugnahme mit in die Anmeldung integriert) für ein industrielles Katalysatorscreening einzusetzen. Durch die Wahl identischer Proben und unterschiedlicher sonstiger Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Druck, Eduktzusammensetzung kann eine parallele Reaktionsoptimierung durchgeführt werden.

Zur Analyse der gewonnenen Daten wird vorteilhaftweise eine Datenmatrix dargestellt aufgestellt, daß alle wählbaren und dokumentierbaren Reaktionsbedingungen (Edukt-Partialdrücke, Eduktzusammensetzung, Temperatur, Durchfluß bzw. Durchflußrate, Gesamtdruck, Probenzusammensetzung, Probengitterparameter und alle Stützstellen der Spektren) nach Reaktionsbedingungen, d. h. je Reaktor, als Spalten der Matrix dargestellt werden. Diese Matrix kann einer Faktorenanalyse (E.R. Malinowski et al., Factor Analysis in Chemistry, Wiley, New York, 1980, durch Bezugnahme mit in die Anmeldung integriert) unterzogen werden, indem man die Kovarianzmatrix, die Eigenwerte, die abstrakten Eigenvektoren, die Loadings sowie die Koeffizienten der mehrdimensionalen Regression berechnet und bevorzugt als Dateien ausgibt. Es kann auch eine (Vor-)Normalisierung der Daten durch den Mittelwert "0" und Standardabweichungen "1" gewählt werden, wodurch Grundlinien- oder Absolutbetrageffekte vermieden werden können. Dies erlaubt die Vorhersage verschiedener Größen aus Eichdatensätzen (wie z. B. quantitative CO<sub>2</sub>-Anteile bei verschiedenen Temperaturen), die Bestimmung der Abhängigkeit von Parametern in Spektralbereichen zur Optimierung der Analytik, die Generierung unterschiedlicher Distanzmatrizen aus den Ausgangsdaten (beispielsweise die Ähnlichkeit von Katalysatoren bezüglich der ausgewählten Größen und Eigenschaften) und das direkte Rückkoppeln der Katalysatorzusammensetzung auf einen Syntheselaborroboter, der einen Satz neuer Katalysatorproben mischt, und durch Sintern bzw. Kalzinieren auf einer Roboterstraße "selbstständig" synthetisiert.

Im folgenden wird eine Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens und eine Ausgestaltung der erfundungsgemäßen Vorrichtung anhand der Fig. 1 bis 2 näher erläutert, ohne daß dadurch beabsichtigt ist, die Erfindung in irgendeiner Weise zu beschränken.

Es zeigt

Fig. 1 eine schematische Darstellung der erfundungsgemäßen Vorrichtung 1 im Strahlengang eines spektroskopischen Analysators;

Fig. 2 einen einzelnen Reaktor 2 aus der erfundungsgemäßen Vorrichtung 1 in seitlicher Schnittansicht.

Eine Vorrichtung 1 zur Untersuchung von chemischen Reaktionen besteht im wesentlichen aus einer blockförmigen Anordnung 3 von miniaturisierten Reaktoren 2. Die blockförmige Anordnung 3 ist in der Weise ausgeführt, daß die Reaktoren 2 in einem quaderförmigen Metallblock 4, der eine Vorderseite 6 und eine Rückseite 7 aufweist, in der Form von Bohrungen eingeschoben sind. Die Reaktoren 2 sind in die Vorderseite 6 des quaderförmigen Metallblocks 4 eingesenkt und in einem rechteckigem Muster angeordnet. Sie sind zum Zuführen der Edukte mit Bohrungen 5 verbunden. In die

Reaktoren 2 sind Katalysatoren 8 eingebracht. Auf die Vorderseite 6 ist als Abstandshalter eine Distanzplatte 9 aufgebracht, in der sich die Reaktoren 2 als Bohrungen fortsetzen. Von diesen führen weitere Bohrungen 10, die der Ableitung der Reaktionsprodukte dienen, zu einer 5 Küvettenbohrung 11. Auf der Rückseite 7 ist als weiterer Abstandshalter eine Distanzplatte 12 angeordnet. Die Küvettenbohrung 11 setzt sich durch den Metallblock 4 hindurch bis durch die Distanzplatte 12 hindurch 10 fort. Sie ist an den freien Oberflächen der Distanzplatten mit transparenten Fenstern 13 verschlossen und dient der Ableitung der Reaktionsprodukte und gleichzeitig als Raum für deren spektroskopische Analyse mittels eines IR-Strahls 14. Die Reaktionsprodukte werden, vom Reaktor 2 kommend, entsprechend den eingeziehenen Pfeilen durch die Bohrungen 10, 11 geleitet. Vom Ende der Küvettenbohrung 11 in der Distanzplatte 12 werden sie über Bohrungen 15 abgeleitet. In der Nähe der Reaktoren 2 sind Heizelemente 17 und Thermoelemente 18 in den Metallblock 4 eingebracht. Die blockförmige Anordnung 3 ist durch Schrittmotoren 16 in beide Raumrichtungen senkrecht zum IR-Strahl 14 bewegbar. Dadurch kann jede zu einem der Reaktoren 2 gehörige Küvettenbohrung 11 in den IR-Strahl bewegt werden. Die Analyse des IR-Strahls erfolgt durch Aufnahme des Interferogramms mittels Interferometer 20 25 und Detektor 19, die nahe den transparenten Fenstern 13 angeordnet sind.

## Patentansprüche

30

1. Verfahren zur Untersuchung von chemischen Reaktionen, bei dem man die Reaktionen parallel in Reaktoren durchführt, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionen in miniaturisierten Reaktoren durchführt und das Reaktionsgemisch oder die Reaktionsprodukte während der Reaktionszeit analysiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionsprodukte laufend den Reaktoren zuführt und die Produkte laufend aus den Reaktoren abführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionen bei unterschiedlichen Temperaturen durchführt, vorzugsweise bei Temperaturen aus dem Bereich von Raumtemperatur bis einschließlich 600°C oder bei unterschiedlichen Drücken, vorzugsweise bei Absolutdrücken von  $10^{-3}$  bis  $10^3$  bar, besonders bevorzugt von  $10^{-2}$  bis 200 bar.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionen in Gegenwart eines Katalysators durchführt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man pro Reaktor eine Katalysatormenge < 10 mg, bevorzugt < 1 mg verwendet.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man das Reaktionsgemisch oder die Reaktionsprodukte spektroskopisch nach Art und Menge der Bestandteile analysiert, vorzugsweise mit IR-Spektroskopie.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionen in mehr als 20, bevorzugt mehr als 40, besonders bevorzugt mehr als 100 Reaktoren durchführt.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Reaktionen der homogenen oder heterogenen Katalyse mit flüssigen oder gasförmigen Edukten oder Produkten untersucht.
9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die spektroskopische Analyse an allen Reaktoren gleichzeitig durchführt indem man eine entsprechende Zahl von Analysatoren einsetzt, oder daß man die spektroskopische Analyse an den Reaktoren nacheinander durchführt, in dem man einen Analysestrahl, mittels einer Ablenkvorrichtung nacheinander auf die einzelnen Reaktoren richtet oder indem man die Reaktoren mittels einer Bewegungseinrichtung nacheinander in den Analysestrahl bringt.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man Edukte verwendet, die mindestens teilweise mit Isotopen markiert sind, bevorzugt mit Deuterium oder schweren Sauerstoff oder schweren Kohlenstoff.
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß einzelnen oder zu Gruppen zusammengefaßten Reaktoren unterschiedliche Eduktgemische zugeführt werden.
12. Vorrichtung, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens gemäß Anspruch 1, wobei die Vorrichtung mehrere, parallel geschaltete Reaktoren aufweist, die mit Zu- und Ableitungen versehen sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren miniaturisiert sind, bei einem Volumen aus dem Bereich von  $0,001 \text{ cm}^3$  bis  $1 \text{ cm}^3$ .
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren in der Form eines Blocks angeordnet sind, vorzugsweise rechteckig oder quadratisch.
14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Zuleitungen oder die Ableitungen oder die Reaktoren mindestens teilweise für Analysestrahlung, vorzugsweise für Infrarot-, Laser- oder UV-Licht transparent sind.
15. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren in einem quaderförmigen Metallblock angeordnet sind, der mit Heizelementen und/oder Temperaturmeßstellen ausgerüstet ist.
16. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung mit Bewegungseinrichtungen versehen ist, vorzugsweise mit Schrittmotoren.
17. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung mehr als 20, bevorzugt mehr als 40, besonders bevorzugt mehr als 100, ganz besonders bevorzugt mehr als 200 Reaktoren aufweist.
18. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Reaktor mit einem ATR-Kristall ausgerüstet ist, der einen spektroskopischen Kontakt zum Reaktionsgemisch ermöglicht.
19. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren in einer Ebene parallel zu einer Oberfläche des Metallblockes angeordnet sind, daß die Zu- oder Ableitungen mindestens abschnittsweise senkrecht zu dieser Ebene gelegt sind, daß auf der Oberfläche eine Abstands-

7

halter angebracht ist, der Bohrungen aufweist,  
durch die die Reaktoren oder die Ableitungen ver-  
längerbar sind, daß der Metallblock und die Ab-  
standshalter Küvettenbohrungen aufweisen und  
daß auf der Abstandsplatte für Analysenstrahlung 5  
transparente Fenster angebracht sind, die die Kü-  
vettenbohrungen gegen die Umgebung verschlie-  
ßen.

20. Vorrichtung nach einem oder mehreren der An-  
sprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die 10  
Reaktoren Katalysatoren enthalten, bevorzugt mit  
einem Gewicht kleiner als 10 mg pro Reaktor, be-  
sonders bevorzugt mit einem Gewicht kleiner als  
1 mg pro Reaktor.

15

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



